med. 293

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K. H. Schäfer

Erhöhungen des Reststickstoffs und ihre Beeinflußbarkeit bei geburtsgeschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen während der ersten Lebenstage

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Felix Bläker
aus Borken

Hamburg 1962

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K. H. Schäfer

Erhöhungen des Reststickstoffs und ihre Beeinflußbarkeit bei geburtsgeschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen während der ersten Lebenstage

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Felix Bläker
aus Borken

Hamburg 1962

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am: 24. April 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. G. Matthes

Referent: Prof. Dr. H. H. Schäfer

~~Korreferent:~~

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Frühere Untersuchungen des Reststickstoffs im Blute Neugeborener	1
II.	Ursachen der Reststickstofferhöhungen bei gesunden reifen Neugeborenen	2
III.	Ursachen der Reststickstofferhöhungen bei geschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen	6
IV.	Fragestellung	7
V.	Methodik	9
VI.	Ergebnisse der Untersuchungen	10
VII.	Auswertung der Ergebnisse	15
VIII.	Diskussion der Ergebnisse	20
IX.	Therapie der Rest-N-erhöhung bei kranken und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen	28
X.	Zusammenfassung der Ergebnisse	31
XI.	Literaturverzeichnis	33

Frühere Untersuchungen des Reststickstoffs im Blute Neugeborener

Die Fraktion des Reststickstoffs umfaßt die Gesamtheit der N-haltigen Blutbestandteile mit Ausnahme der Bluteiweißkörper. Schon Ende des vergangenen Jahrhunderts gab der dänische Chemiker Kjeldahl ein Verfahren zur quantitativen Reststickstoffbestimmung an. Die nach seiner auch heute noch vielfach geübten Methode gefundenen Normalwerte schwanken zwischen 18 und 35mg%. Als im zweiten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts die ersten Mikromethoden zur Reststickstoffbestimmung entwickelt worden waren, wandten sich einige Untersucher auch umfangreicheren Studien über das Verhalten des Reststickstoffs im Blute Neugeborener zu.

Die Amerikaner Schlutz und Pettibone[24] waren 1915 wahrscheinlich die ersten, die eine Erhöhung des Reststickstoffs im Blute neugeborener Kinder feststellten. Ihnen folgten im Jahre 1920 Sedgwick und Ziegler[25]. Im gleichen Jahr erschien in Deutschland eine Arbeit von Balint und Stransky[1], in der die Autoren einen Zusammenhang zwischen Reststickstofferhöhungen und Harnsäureinfarkten in den Nieren darlegten. Keine neuen Erkenntnisse, wohl aber die Bestätigung der früheren Befunde brachten die Arbeiten der Amerikaner Lucas[13] (1921) und Sherman[26] (1925). Die Ergebnisse der einzelnen genannten Autoren zeigten starke individuelle Schwankungen, was darauf zurückzuführen ist, daß der Zeitpunkt der Blutentnahmen für die Proben unterschiedlich gewählt wurde. Außerdem wurden von keinem der Untersucher Reihenuntersuchungen durchgeführt. Erst im Jahre 1947 versuchten McCance und Widdowson[14] die bis dahin erzielten Ergebnisse durch systematische Untersuchungen zeitlich einzuordnen. Sie entnahmen Neugeborenen, deren Ernährung innerhalb 8 - 24 Stunden nach der Geburt einsetzte, gleich im Anschluß an die Geburt, am 3., 6. und 8. oder 9. Lebenstage Blut und untersuchten es auf seinen Reststickstoff-

gehalt. Am dritten Lebenstage war bei allen untersuchten Neugeborenen das Maximum der Reststickstofferhöhung erreicht. Crump und Mitarbeiter[3] veröffentlichten 1955 eine Arbeit, in der sie über den steilen Reststickstoffanstieg bei neugeborenen Kindern berichteten, der nach Flüssigkeits- und Nahrungskarenz unter gleichzeitiger Sauerstoffgabe auftrat. 1954 fanden McCance und Strangeways[15] starke Reststickstofferhöhungen im Blute frühgeborener und geburtsgeschädigter Kinder. Zahlreiche Untersuchungen, die McCance zusammen mit Widdowson im darauffolgenden Jahr durchführte, brachten die gleichen Ergebnisse. Die letztgenannten Autoren prüften 1956 an neugeborenen Ferkeln die Möglichkeit, die Harnstoffclearance durch Flüssigkeitsgabe zu verbessern[17]. Die Tschechen Melichar und Benesova[18] bestimmten 1957 den Reststickstoff im Herzblut verstorbener Kinder. Die erhaltenen Werte waren pathologisch hoch, ohne daß die genannten Autoren in histopathologischen Veränderungen der Nieren eine Erklärung dafür finden konnten. Joppich und Wolf[9] sahen bei Versuchen, Frühgeborenen Aminosäuren zu infundieren, wiederholt beträchtliche Reststickstofferhöhungen. Sie führten daraufhin 1958 systematische Untersuchungen des Rest-N-spiegels im Blute reifer und vor allem frühgeborener Kinder durch. Bei letzteren war der Reststickstoff umso stärker erhöht, je niedriger ihr Geburtsgewicht war. Eine Beziehung zum postnatalen Gewichtssturz konnte nicht nachgewiesen werden.

Ursachen der Reststickstofferhöhungen bei gesunden reifen Neugeborenen

Die Gründe für die Rest-N-erhöhungen sind recht vielgestaltig und können nicht einheitlich abgehandelt werden. Unter den verursachenden oder beeinflussenden Faktoren steht die Unreife der Neugeborenen-Niere an erster Stelle. Die Nieren Neugeborener haben nur eine beschränkte Anzahl funktionstüchtiger, histologisch ausdifferenzierter Nephrone. Die marknahen, sog. juxtamedullären Glomerula mit dem zugehörigen Tubulus- und Ge-

fäßsystem sind wesentlich weiter entwickelt als die peripheren. Die Markrindengrenze tritt dadurch bei Neugeborenen entschieden deutlicher hervor als in den Nieren Erwachsener (Trueta und Mitarbeiter). Die anatomische Unreife der Neugeborenenniere bedingt eine erhebliche Einschränkung ihrer Funktion. Wählt man die Körperoberfläche als geeignete Vergleichsbasis, beträgt die Inulinclearance lediglich 13 - 40% derjenigen älterer Kinder oder Erwachsener. Auch die in erster Linie von der glomerulären Filtration abhängige Harnstoffclearance liegt nur bei etwa 50 - 70% der entsprechenden Erwachsenenwerte. Die übrigen Clearanceuntersuchungen führen ebenfalls zu Ergebnissen, die nur einen Bruchteil der bei Erwachsenen gefundenen Werte ausmachen. So sind nach den Clearancebestimmungen sämtliche Teilfunktionen der Nieren wie glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion, tubuläre Rückresorption und Nierendurchblutung beim Neugeborenen noch nicht ausgereift. Unter diesen kommt der mangelhaften tubulären Rückresorption die größte Bedeutung zu. Wir unterscheiden am Tubulusapparat einen proximalen von einem distalen Abschnitt. Die Trennung besteht sowohl anatomisch als auch funktionell. Im proximalen Teil des Tubulus vollzieht sich die Wasserrückresorption obligatorisch nach den Gesetzen der Osmose. Im distalen Teil des Tubulus und in dem angrenzenden Abschnitt des Sammelröhrchens besteht ein "fakultativer" Rückresorptionsmechanismus (Smith[27]). Hier wird das Wasser bei Bedarf[x] von Energie rückresorbiert.

Die obligatorische Wasserrückresorption kann, da es sich bei ihr um einen osmotischen Vorgang handelt, durch Belastung mit osmotisch aktiven Substanzen wie z.B. Harnstoff oder Glukose beeinflußt werden. Unter normalen Bedingungen ist sie ziemlich konstant und beträgt ca. 87% des glomerulären Primärfiltrats. Die fakultative Rückresorption unterliegt dem Einfluß des antidiuretischen Hormons und wird von ihm gesteuert. Wenn die Nierenepithelien nicht auf das Hormon ansprechen oder das Hormon selbst nicht oder nicht genügend produziert wird, pas-

[x] unter Aufwendung

siert der Harn den distalen Tubulusabschnitt, ohne in seiner Menge oder seiner Zusammensetzung wesentlich verändert zu werden. Ein einwandfreier Beweis für die Unreife der distalen Tubulusepithelien in den Nieren Neugeborener gelang Heller[4,5]. Er gab Neugeborenen und Erwachsenen vergleichbare Mengen von Adiuretin. Während bei Erwachsenen sehr rasch eine Verminderung der Diurese und eine Zunahme der Harnkonzentration einsetzte, zeigten die Neugeborenen keine nennenswerte Reaktion. Auch Änderungen der Art und Menge der Nahrung üben bei nicht durstenden Neugeborenen keinen Einfluß auf die Menge und das spezifische Gewicht des ausgeschiedenen Urins aus. Wenn man oral verabreichter Flüssigkeit einmal Kochsalz in höheren Konzentrationen und einmal größere Mengen von Harnstoff zusetzt, sinkt im ersten Fall im Urin die Menge des Harnstoffs, im zweiten wird die Kochsalzausscheidung eingeschränkt. Auch Steigerung der Menge des zugeführten Wassers führt zu keiner wesentlichen Änderung des spezifischen Gewichts des Urins, da das über den zur Salzausscheidung unbedingt notwendigen Bedarf hinausgehende Wasser stark verzögert aus dem Darm resorbiert wird (Heller)[5]. Die Konstanz des spezifischen Gewichtes des Urins veranlaßte Hungerland[7] zu der Bezeichnung "physiologische Isosthenurie des Neugeborenen".

Der Unreife der Nieren geht die Unreife des Hypophysenhinterlappen- Zwischenhirnsystems parallel. Die Hypothalamuskerne und die Neurohypophyse der Neugeborenen enthalten nur einen kleinen Teil der bei älteren Kindern und Erwachsenen gefundenen Mengen an Oxytocin und Adiuretin (Heller)[5]. Es fehlen, wie Rodeck[21] auf Grund histologischer Untersuchungen nachweisen konnte, die morphologischen Voraussetzungen zur Produktion ausreichender Hormonmengen. Die heute allgemein als neurosekretorisch wirksam und für die Hormonbereitstellung verantwortlich angesehenen Ganglienzellen der Hypothalamuskerngebiete reifen erst im Laufe der Neugeborenen- und Säuglingsperiode voll aus. Da sich die Ansprechbarkeit der distalen Tubulusepithelien auf antidiuretisch wirksame Substanzen eben-

falls erst im Laufe der Säuglingszeit bessert, besteht in jedem Augenblick der Entwicklung ein Gleichgewicht zwischen dem Reifegrad der Hormonproduktionsstätte und dem des Erfolgsorgans (Rodeck)[20].

Die anfängliche Insuffienz beider Systeme verursacht das Auftreten eines physiologischen Diabetes insipidus. Das Neugeborene benötigt täglich ein Sechstel seines Gewichtes, zugleich ein Drittel seiner extrazellulären Flüssigkeit an exogenem Wasser. Bei gleichem Verhältnis zwischen täglichem Wasserbedarf und Körpergewicht würde das für einen erwachsenen Menschen von 75 kg Gewicht eine tägliche Wasseraufnahme von 13 - 15 Litern bedeuten. Diese Menge wird von vielen an Diabetes insipidus erkrankten Erwachsenen getrunken.

Bei ausreichender normaler Ernährung leidet der Wasserhaushalt des Neugeborenen keine Not. Die verschiedenen zur Ernährung verwandten Milchen bestehen zu knapp 90% aus Wasser. Außerdem fällt beim Neugeborenen, auf das Gewicht bezogen, doppelt soviel Oxydationswasser an wie beim Erwachsenen. Das Oxydationswasser entsteht aus der Verbindung des im Stoffwechsel frei werdenden Wasserstoffs mit dem eingeatmeten Sauerstoff. Es stellt damit einen Maßstab für die Intensität der Stoffwechselprozesse dar. Nun erhält das Kind am ersten Lebenstage normalerweise keine Nahrung und auch keine Flüssigkeit. Die Zufuhr an den folgenden Tagen ist nur gering und reicht nicht aus. Die Nieren sind nicht in der Lage dem niedrigen Wasserangebot Rechnung zu tragen. Sie scheiden zunächst unvermindert aus. Dadurch kommt es zur Exsikkose mit verhältnismäßig starkem Gewichtssturz. Das Neugeborene verliert in den ersten Lebenstagen bis zu 15% seines Geburtsgewichtes. Durch die negative Wasserbilanz kommt es zur Eindickung des Blutes und zur Verminderung des gesamten Blutvolumens. Da der Niere zur Ausscheidung von Stoffwechselschlacken nicht mehr genügend Wasser zur Verfügung steht, werden die harnpflichtigen Substanzen im Blute rückgestaut.

Ursachen der Reststickstofferhöhungen bei geschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen

Außer den auch für das gesunde reife Neugeborene zutreffenden, bereits genannten Ursachen sind bei geschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen zusätzliche Belastungen für die enorme Reststickstofferhöhung anzuschulden. Auf die Bedeutung der Sauerstoffgabe machten Crump und Mitarbeiter[3] mit Nachdruck aufmerksam. Sie untersuchten Neugeborene, die in Inkubatoren aufgezogen wurden. Nach ihren Untersuchungen teilten sie die Kinder in zwei Gruppen ein. Einer Gruppe gaben sie 24 - 34% Sauerstoff, das entspricht einem Zustrom von 2 - 4 Litern in der Minute. Die andere Gruppe erhielt keinen zusätzlichen Sauerstoff. Alle Kinder bekamen bis zu den gleichen Zeitpunkten keine Nahrung und keine Flüssigkeit. Die Blutentnahmen waren auf den 1., 3., 5., 7. und 14. Lebenstag festgelegt. Die der Arbeit entnommene Abbildung 1 zeigt das Ergebnis. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant. Eine klare Begründung für die Erhöhung des Reststickstoffs im Blute der Kinder, die Sauerstoff in der erwähnten Konzentration bekamen, steht jedoch aus. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, daß durch den Sauerstoff die Utilisation des körpereigenen Eiweißes auf irgendeine bisher noch nicht geklärte Weise gebessert wird. Interessant ist ihre Feststellung, daß die mit Sauerstoff beatmeten Kinder im Mittel 2,2% ihres Geburtsgewichtes mehr verlieren als Kinder, die keinen Sauerstoff erhalten, sonst aber unter den gleichen Bedingungen aufwachsen. Für die Reststickstofferhöhungen bei Neugeborenen, deren Atmung infolge der Geburt beeinträchtigt und deren arterielles Blut deswegen nicht ausreichend mit Sauerstoff gesättigt ist, kommt eine andere Erklärungsmöglichkeit in Betracht. Durch die Sauerstoffgabe wird das Blut dieser Kinder ausgiebiger arterialisiert. Der erhöhte Sauerstoffdruck führt zur Verbesserung und Stimulierung der Stoffwechselprozesse, an denen die körpereigenen Eiweißsubstanzen bei noch nicht ernährten Neugeborenen

mit ca. 4% beteiligt sind. Die gesteigerte Verbrennung bringt zwangsläufig einen vermehrten Anfall der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels mit sich. Bei asphyktischen und durch die Geburt sehr schwer geschädigten Neugeborenen ist die Reststickstofferhöhung durch die von Jonsson[10] und Snelling[28] beschriebene Nierenschädigung im Sinne einer lower nephron nephrosis (Jonsson) oder einer durch Anoxie bedingten renalen Funktionsstörung (Snelling) mitverursacht.

Für die Pathogenese der lower nephron nephrosis, die Jonsson bei drei asphyktischen Neugeborenen beobachtete, ist neben der langen und schweren Anoxie die Einwirkung von Hämoglobin oder Myoglobin auf die distalen Tubulusepithelien von zweitrangiger Bedeutung. Jonsson berichtet, daß die Nieren der Kinder, die alle einige Tage nach der Geburt starben, bei der Autopsie außer einer trüben Schwellung makroskopisch keine Veränderungen zeigten. Die histologische Untersuchung deckte degenerative Umwandlungen der distalen Tubulusepithelien auf. Chemische Analysen ergaben eine geringe Ansammlung von Hämoglobin und Myoglobin in den mittleren und unteren Tubulusabschnitten. Klinisch war bei keinem der mitgeteilten Fälle eine Hämolyse nachweisbar gewesen.

Fragestellung

Es ist seit einiger Zeit auf Grund zahlreicher Untersuchungen bekannt, daß der Reststickstoff im Blute reifer, gesunder Neugeborener während der ersten Lebenstage gegenüber der Norm leicht erhöht ist. Angaben über den oft ungewöhnlich starken Anstieg der Endprodukte des Proteinabbaus im Blute reifer Neugeborener, die geschädigt sind und mit Sauerstoff beatmet werden, finden sich jedoch nur vereinzelt bei McCance[16], Crump[3] und anderen [2, 10, 18, 26]. Wir wollten mit dieser Arbeit den Einzelbefunden nachgehen und führten deshalb systematische Untersuchungen über den Reststickstoffspiegel bei

geschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen durch. Für den Fall, daß die Befunde der genannten Autoren sich bestätigten, nahmen wir uns vor, in einem zweiten Teil der Arbeit die Möglichkeit zu prüfen, die Ausscheidung von Stoffwechselschlacken durch die Nieren zu beeinflussen. Da die Unreife der Neugeborenenniere im wesentlichen eine Unreife des distalen Tubulusabschnittes ist und in einem mangelhaften Konzentrationsvermögen ihren Ausdruck findet, ist eine forcierte Ausscheidung mit Ausschwemmung von Reststickstoff nur durch vermehrtes Wasserangebot möglich. Wir setzten deshalb bei 16 der zu untersuchenden reifen, geburtsgeschädigten Neugeborenen eine zusätzliche Trinkmenge von 60ml am ersten Lebenstag und je 40ml an den beiden folgenden Tagen fest.

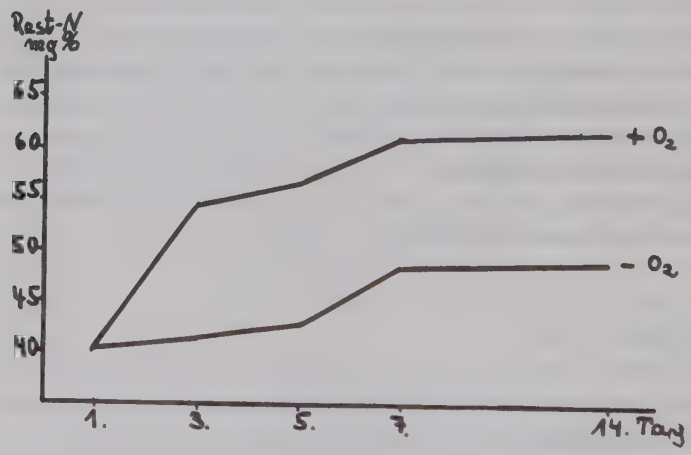

Abbildung 1

Einfluß der Sauerstoffgabe auf die Höhe des Reststickstoffs im Blute Neugeborener während der ersten Lebenstage.

(J. Pediat 47, 442, (1955))

Methodik

Zur Reststickstoffbestimmung wandten wir die Mikromethode von Rappaport und Eichhorn[20] an. Sie wird mit 0,1 oder 0,2 ml Kapillarblut ausgeführt. Wir entnahmen das Blut nach Einstich aus der Ferse, fingen es in einem Röhrchen auf und pipettierten dann die vorgeschriebene Menge ab. Im Verlaufe der Analyse werden die Bluteiweißkörper mit Phosphomolybdänsäure zunächst ausgefällt. Das eiweißfreie Filtrat wird mit Hilfe einer kurz zuvor frisch angesetzten alkalischen Hypobromitlösung desaminiert. Nach Ansäuerung mit 18%iger Salzsäure und Zugabe einiger Kristalle Kaliumjodid wird das freigesetzte Brom mit Natriumthiosulfat titrimetrisch bestimmt. Um Titerschwankungen einzelner für die Analyse wichtiger Lösungen zu erfassen und in der Berechnung und Auswertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, bestimmten wir bei jedem Ansatz eine Standardlösung von 100mg% Harnstoff mit.

Bei Vergleichsuntersuchungen mit dem Kjeldahlverfahren fanden Rappaport und Eichhorn selbst nur Abweichungen bis zu ± 5%. Auch die von uns durchgeführten Doppelbestimmungen erbrachten ausreichend übereinstimmende Werte. Joppich und Wolf[8], die

	Anzahl N	Reststickstoff mg%	mittlere quadr.Streuung
Erwachsene	36	28,6 ± 0,7	4,4
Neugeborene			
1. Tag	11	35,4 ± 1,8	5,4
2. Tag	11	37,1 ± 1,6	4,8
3. Tag	11	36,0 ± 1,7	5,0
Frühgeborene			
1. Tag	50	45,6 ± 4,2	30,1
2. Tag	40	56,8 ± 3,0	18,0
3. Tag	30	56,8 ± 5,0	25,9

Tabelle I

Reststickstoffmittelwerte bei gesunden Erwachsenen und bei reifen und unreifen Neugeborenen während der ersten Tage. Bestimmungen nach der Methode von Rappaport und Eichhorn.
(Klin. Wochenschr. 13, 616, (1958))

sich bei ihren Untersuchungen ebenfalls der von Rappaport und Eichhorn angegebenen Mikromethode bedienten, geben für dieses Verfahren die in Tabelle I zusammengefaßten Normalwerte an.

Ergebnisse der Untersuchungen

Wir untersuchten insgesamt 57 Kinder und bestimmten den Reststickstoff aus ihrem Kapillarblut am ersten, zweiten und dritten Lebenstag. Zwischen dem zehnten und vierzehnten Tag nach der Geburt führten wir eine weitere Bestimmung durch. Von den untersuchten Kindern waren 19 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 1300 und 2500 g. 38 Kinder waren ausgetragen und hatten ein Geburtsgewicht von mehr als 2500 g. Sie kamen aus verschiedenen Gründen zur Behandlung in die Kinderklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf. An erster Stelle stehen die Kinder mit Asphyxie. Es folgen nach der Häufigkeit Kinder mit Fruchtwasseraspiration, Erythroblastosen, geburtstraumatischen Schädigungen und Mißbildungen. Eins der untersuchten Kinder wurde wegen einer offenen Tuberkulose der Mutter aufgenommen, ein anderes kam zur Luessicherheitskur.

Die Gruppe der reifen Kinder müssen wir der Fragestellung dieser Arbeit und ihrem Aufbau entsprechend in drei Untergruppen einteilen.

Gruppe A umfaßt die Kinder, die geschädigt waren und Sauerstoff bekamen.

Die Kinder der Gruppe B erhielten zusätzlich Flüssigkeit. Die Flüssigkeit verabreichten wir in Form ungesüßten Tees. Die Kinder tranken davon am ersten Lebenstag 60, am zweiten und am dritten je 40 ccm. neben der normalen Nahrung.

In der Gruppe C endlich faßten wir die Kinder zusammen, bei denen im Laufe der ersten Lebenstage, meist jedoch gleich im Anschluß an die Geburt, wegen einer Erythroblastose eine

Austauschtransfusion durchgeführt wurde.

	Zahl	Rest-N mg%	σ-Diff.	t-Verteilung
Reife Kinder				
1. Tag	38	41,8 ± 1,7	2,5	1,6
2. Tag	39	45,8 ± 1,9	2,9	0,1
3. Tag	38	46,2 ± 2,3		
14. Tag	30	36,8 ± 1,3	2,9	3,2
Frühgeborene				
1. Tag	19	42,3 ± 1,8	5,1	3,6
2. Tag	19	60,9 ± 4,7	7,7	0,8
3. Tag	19	55,2 ± 6,2		
14. Tag	16	34,1 ± 1,6	6,3	3,3

Tabelle II
Reststickstoffmittelwerte bei den von uns untersuchten reifen und unreifen Neugeborenen während der ersten Lebenstage. Bei den Frühgeborenen signifikanter Reststickstoffanstieg vom ersten zum zweiten Tag. Kein signifikanter Anstieg in der Gruppe der reifen Kinder.

Zunächst haben wir die Ergebnisse unserer gesamten Untersuchungen zusammengestellt. Nach den Geburtsgewichten haben wir die untersuchten Kinder in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine umfaßt die Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, die andere diejenigen über 2500 g. Für Frühgeborene haben Joppich und Wolf die in Tabelle I aufgeführten Reststickstoffmittelwerte für die ersten Lebenstage angegeben. Der Vergleich dieser Werte mit den von uns erzielten Ergebnissen ergibt eine ziemlich genaue Übereinstimmung. Dagegen sind die Reststickstoffmittelwerte der Gruppe der reifen, geschädigten Kinder am zweiten und dritten Lebenstag gegenüber den Werten bei gesunden reifen Neugeborenen signifikant erhöht. Die Erhöhung ist vor allem durch die hohen Reststickstoffkonzentrationen im Blute der Kinder der Gruppe A verursacht.

Schon am ersten Lebenstag liegt bei diesen Kindern der Reststickstoffmittelwert bei 47,3 mg%. Er steigt zum zweiten Tag weiter an Der Durchschnittswert beträgt 51,2 mg% und hält sich, anstatt wie bei gesunden Neugeborenen üblich abzufallen, am dritten Lebenstag auf diesem Niveau. Auch der Wert zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Geburt ist mit 39,9 mg% noch deutlich erhöht.
(Siehe Tabelle III und auch Abbildung 2 und 3)

	Zahl	Rest-N mg%	σ-Diff.	t-Verteilung
1. Tag	13	47,7 ± 3,4	3,5	1,1
2. Tag	13	51,2 ± 1,5	2,7	0,04
3. Tag	11	51,3 ± 2,2	3,2	3,5
14. Tag	8	39,9 ± 2,3		

Tabelle III
Reststickstoffmittelwerte im Blute geburtsgeschädigter Kinder, denen Sauerstoff verabfolgt wurde (Gruppe A).
Gegenüber der Norm starke Erhöhung der Werte an allen Tagen.

Die Kinder der Gruppe B sind an der allgemeinen Erhöhung des Reststickstoffs kaum beteiligt. Die in Tabelle IV zusammengefaßten Ergebnisse geben Aufschluß darüber, inwieweit es uns gelungen ist, den meist recht erheblichen Reststickstoffanstieg im Blute geschädigter und mit Sauerstoff beatmeter Kinder durch Flüssigkeitsgabe zu unterbinden. Am ersten Lebenstag liegt zwar auch bei diesen Kindern der Reststickstoffwert im Blute mit 44,8 mg% klar über der Norm. Es erfolgt jedoch kein weiterer Anstieg zum zweiten Tag, und am dritten Tag fällt der Wert schon wieder ein wenig ab. Zwischen dem 10. und 14. Tag ist er auf 35,4 mg% abgesunken.

	Zahl	Rest-N mg%	σ-Diff.	t-Verteilung
1. Tag	16	44,8 ± 2,9	3,4	1,1
2. Tag	16	44,4 ± 1,7	2,2	1,0
3. Tag	15	42,2 ± 1,4	1,8	3,8
14. Tag	9	35,4 ± 1,2		

Tabelle IV
Reststickstoffmittelwerte im Blute geburtsgeschädigter Kinder, die zusätzlich Flüssigkeit bekamen. (Gruppe B)

Maximum der Reststickstofferhöhung am ersten Lebenstag.
An den folgenden Tagen Abfall unter Flüssigkeitsgabe.

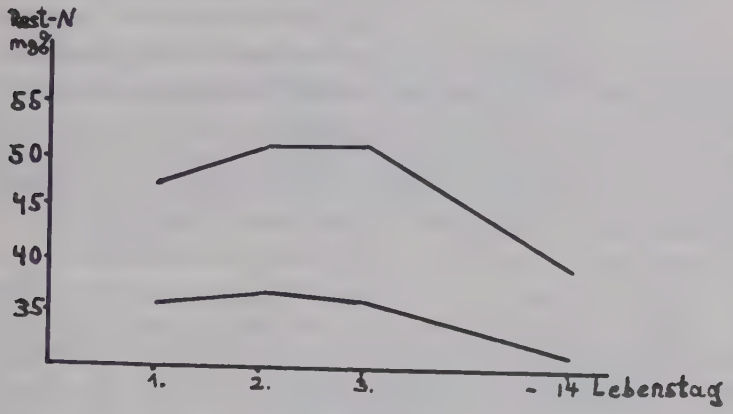

Abbildung 2
Verlauf des Reststickstoffs in den ersten Lebenstagen bei geburtsgeschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Kindern (obere Kurve). Zum Vergleich die Werte aus dem Blute gesunder Neugeborener.

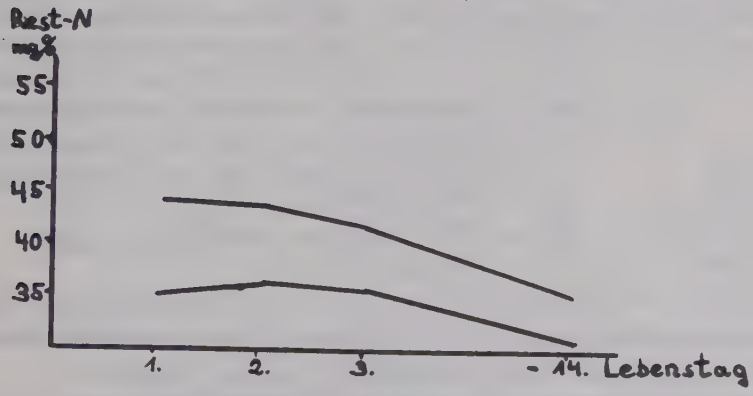

Abbildung 3
Verlauf des Reststickstoffs in den ersten Lebenstagen bei

geburtsgeschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Kindern, die zusätzlich Flüssigkeit erhielten (obere Kurve). Zum Vergleich die Werte aus dem Blute gesunder reifer Neugeborener.

Den tiefsten Ausgangswert von allen untersuchten Kindern haben die Neugeborenen, bei denen wegen einer Blutgruppeninkompatibilität eine Austauschtransfusion gemacht wurde. Der Reststickstoffwert in ihrem Blut beträgt am ersten Lebenstag 34,1 mg%. Die niedrige Reststickstoffkonzentration erklärt sich aus der sehr frühzeitigen Blutentnahme zu Beginn der jeweiligen Austauschtransfusion. In den meisten Fällen war das eine bis zwei Stunden nach der Geburt. Zum zweiten Lebenstag vollzieht sich auch in dieser Gruppe ein signifikanter Anstieg auf 40,5 mg% Reststickstoff. Am dritten Tag nach der Geburt liegt der Mittelwert noch etwas höher. Zwischen dem 10. und 14. Tag wurden von uns im Durchschnitt 32,6 mg% gemessen. Eine deutlichere Beeinflussung der Höhe des Reststickstoffs durch die Austauschtransfusion sahen wir nur bei Kindern, die erst am zweiten oder dritten Lebenstag zur Behandlung kamen. In diesen Fällen wurde mit dem Ersatz des kindlichem Blutes durch das Blut eines gesunden Spenders auch dessen Reststickstoffkonzentration übertragen. Der Reststickstoffgehalt stieg aber schon bald wieder an, da der Rückstrom aus den Gewebsäften von den insuffizienten Nieren der Neugeborenen nicht ausreichend bewältigt werden konnte.

	Zahl	Rest-N mg%	σ-Diff.	t-Verteilung
1. Tag	9	34,1 ± 1,0	1,6	3,6
2. Tag	9	40,5 ± 1,5	2,5	0,8
3. Tag	11	42,4 ± 2,0	2,6	3,4
14. Tag	11	32,6 ± 1,7		

Tabelle V

Reststickstoffmittelwerte im Blute der Kinder, bei denen eine Blutaustauschtransfusion durchgeführt wurde. (Gruppe C)
Keine Erhöhung der Werte gegenüber der Norm. Signifikanter Rest-N-anstieg vom ersten zum zweiten Lebenstag.

Auswertung der Ergebnisse

Die Auswertung der Ergebnisse nahmen wir mit Hilfe der in der Statistik gebräuchlichsten Formeln vor [6]. Im einzelnen bestimmten wir die arithmetischen Mittel, die mittleren Streuungen und die Standardabweichungen der Mittelwerte.

Der Mittelwert einer Untersuchungsreihe ist der Quotient aus der Summe aller Einzelwerte dividiert durch ihre Gesamtzahl. (Gleichung I)

$$m = \frac{S(x_i)}{n} \qquad (\text{I}) \qquad S(x_i) = x_1 + x_2 + \dots x_n$$

Die Streuung um den Mittelwert wird als Quotient aus der Summe aller ins Quadrat erhobener Differenzen der Einzelwerte vom Mittelwert dividiert durch die um 1 verringerte Gesamtzahl definiert. (Gleichung II))

$$\sigma^2 = \frac{S(x_i - m)^2}{n-1} \qquad (\text{II}) \qquad S(x_i - m)^2 = (x_1 - m)^2 + (x_2 - m)^2 + \dots (x_n - m)^2$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes stellt ein Maß zur Abgrenzung des Normalbereiches um den Mittelwert dar.

$$\sigma_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \qquad (\text{III})$$

An Hand der σ-Differenzen und der t-Verteilung prüften wir die Signifikanz der Mittelwertdifferenzen der verschiedenen Untersuchungsreihen. Wenn bei kleineren Stichproben die Gesamtzahl unter 60 liegt, berechnet man zunächst die gemeinsame Streuung der zu vergleichenden Reihen.

$$\sigma^2_{m_1, m_2} = S(x_i - m_1)^2 + (x_i - m_2)^2 \qquad (\text{IV})$$

Analog der Gleichung III ist die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz:

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{\sigma^2 m_1 m_2}{n_1} + \frac{\sigma^2 m_1 m_2}{n_2}} \qquad (\text{V})$$

Die Verteilung der Mittelwerte verschiedener Untersuchungsreihen prüft man bei kleinem n am geeignetsten mit der t-Verteilung:

$$t = \frac{m_2 - m_1}{\sigma\text{-Diff}} \qquad (VI)$$

Statistisch gilt ein Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier Stichproben als gesichert, wenn einmal der dreifache Wert der σ-Differenz, der sogenannte 3 σ Wert, kleiner ist als die Differenz der Mittelwerte, zum andern die t-Verteilung eine für jedes n bestimmte Größe erreicht oder überschreitet. Die Werte sind in eigens dafür angelegten Tabellen abzulesen.
(Z.B. n = 28, t = 3,3)

	Gruppe A ------ B		Gruppe A ------ C		Gruppe B ------ C	
	t-Vert.	σ-Diff.	t-Vert.	σ-Diff.	t-Vert.	σ-Diff.
1. Tag	0,5	4,5	3,6	3,6	3,5	3,1
2. Tag	3,3	2,2	5,0	2,1	1,7	2,3
3. Tag	1,6	2,6	3,2	2,9	0,01	2,5
14. Tag	1,6	2,6	2,4	2,8	1,4	2,0

Tabelle VI
t-Verteilung und σ-Differenzen zwischen den Mittelwerten der einzelnen untersuchten Reihen. Geprüft für die ersten drei Lebenstage und einen Tag im Laufe der zweiten Lebenswoche.

Wir haben die Gruppen A, B und C miteinander verglichen und die t-Verteilungen und σ-Differenzen ihrer Mittelwerte untereinander geprüft. Dabei interessierte uns vor allem die Feststellung statistisch sicherer Differenzen der Mittelwerte der Gruppen A und B. Am ersten Tag stimmen die Reststickstoffmittelwerte ziemlich genau überein.
Ihre t-Verteilung ist für diesen Tag entsprechend klein.

Der 3 σ Wert ist ungleich größer als die Mittelwertdifferenz. Am zweiten Lebenstag liegt der Mittelwert der Gruppe B insgesamt 6,8 mg% unter dem der Gruppe A. Diese Differenz konnten wir durch Berechnung der t-Verteilung (3,3) und des 3 σ Wertes (6,6 bei einer Mittelwertdifferenz von 6,8) zu über 99% wahrscheinlich machen. Ein Unterschied zwischen den beiden Werten ist mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von nur 0,27% statistisch gesichert. Für den dritten Lebenstag ist die Mittelwertdifferenz der beiden Reihen noch ausgeprägter.

Bei einer Gesamtzahl von 26 untersuchten Kindern, von denen 11 der Gruppe A und 15 der Gruppe B angehören, beträgt der errechnete Wert für die t-Verteilung 3,6. Der 3 σ Wert ist mit 7,8 kleiner als die Mittelwertdifferenz von 9,1. Zum Beweis eines sicheren Unterschiedes genügt bei einer Gesamtzahl von 26 Einzelgliedern für die t-Verteilung ein Wert von 3,3.

Die Beziehungen zwischen den Gruppen A und C sind die gleichen wie zwischen A und gesunden Kindern. Bei geburtsgeschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen findet sich eine signifikante Erhöhung der Reststickstoffmittelwerte gegenüber den Werten bei den Kindern der Gruppe C an allen Tagen, an denen wir sie miteinander verglichen haben.

Die Reststickstoffmittelwerte der Gruppen B und C weisen nur am ersten Lebenstag einen sicheren Unterschied auf. An den darauffolgenden Tagen sind sie einander angeglichen.

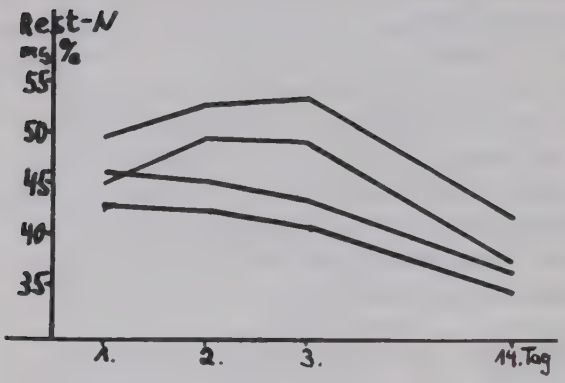

Abbildung 4
Vergleich der Verlaufskurven des Reststickstoffs zwischen den Gruppen A und B in den ersten Lebenstagen.
Die mittleren quadratischen Abweichungen der Mittelwerte sind in der graphischen Darstellung berücksichtigt.

Gruppe A	Zahl	Gewicht g	mittlere quadratische Abweichung
1. Tag	13	3297 ± 107	384
2. Tag	13	3233 ± 116	382
3. Tag	13	3146 ± 114	377
Gruppe B			
1. Tag	16	3288 ± 183	662
2. Tag	16	3210 ± 177	637
3. Tag	16	3129 ± 173	626

Tabelle VII
Durchschnittliche Gewichte der Kinder der Gruppen A und B während der ersten drei Lebenstage. Kein erkennbarer Unterschied.

Wir berechneten für die Gruppen A und B die Durchschnittsgewichte an den ersten drei Lebenstagen, um festzustellen, ob die Gabe von Flüssigkeit einen Einfluß auf den postnatalen Gewichtssturz ausübt. Wenn größere Mengen des verabreichten Wassers retiniert worden wären, hätten wir das durch die tägliche Gewichtskontrolle feststellen müssen. Der Gewichtsverlust ist aber, wie man der Tabelle VII entnehmen kann, für die Kinder, die Flüssigkeit erhielten, genau so groß wie für die Kinder, die am ersten Lebenstag dursteten und an den folgenden Tagen keine zusätzliche Flüssigkeit bekamen. Er beträgt im Mittel in der Gruppe A vom ersten zum dritten Lebenstag 151 g, in der Gruppe B 159 g. Man kann daraus folgern, daß die zusätzlich verabreichte Wassermenge in gesamtem Umfang wieder ausgeschieden wurde. Die vermehrte Ausscheidung führte dann zur Senkung des Reststickstoffspiegels im Blute.

Diskussion der Ergebnisse

Das gesunde ältere Kind und der gesunde Erwachsene regulieren die Höhe des Reststickstoffs in ihrem Blut mit Hilfe der Nieren. Vermehrter Reststickstoffanfall wird mit zunehmender Ausscheidung beantwortet. Der Reststickstoffspiegel im Blut ist damit Ausdruck eines Gleichgewichtes zwischen Reststickstoffbildung und -ausfuhr. Die Nieren brauchen zur Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen Wasser, das ihnen üblicherweise durch orale Aufnahme in ausreichendem Maße zur Verfügung gestellt wird. Die tägliche Wasseraufnahme wird durch den Durst sehr genau auf den Wasserbedarf abgestimmt. Sie beträgt unter normalen Verhältnissen etwa 2500 ml. 1500 ml werden als Flüssigkeit und 1000 ml mit der Nahrung aufgenommen (Sarre[23]). Im Durstzustand wird die Wasserausscheidung durch die Nieren wesentlich eingeschränkt, da unter der Wirkung des antidiuretischen Hormons im distalen Abschnitt der Tubuli und in den angrenzenden Teilen der Sammelröhrchen vermehrt Wasser rückresorbiert wird. Durch die verstärkte Wasserrückresorption steht den Nieren zur Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen genügend Flüssigkeit zur Verfügung. Nur ungewöhnlich großer Reststickstoffanfall im Durstzustand mit nachfolgender Oligurie kann auch durch die Nieren gesunder Erwachsener nicht ausreichend bewältigt werden.

Das Neugeborene ist, wie wir schon früher erwähnten, auf Grund seiner Niereninsuffizienz weder zur Salz- noch zur Wasserdiurese befähigt. Wie der Pitressinversuch Hellers zeigt, ist es unmöglich, bei Neugeborenen durch Substitution antidiuretischer Hormone auf die Ausscheidung einen Einfluß auszuüben. Man kann bei ihnen die Rückresorption von Wasser nicht fördern und seine Elimination nicht verhindern.

Im Blute gesunder Neugeborener werden trotz der Niereninsuffizienz normalerweise niedrige Reststickstoffwerte ge-

funden. Bei ihnen besteht durch das Wirken extrarenaler Faktoren für den Reststickstoff ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausfuhr.

Die Zufuhr entstammt dem Abbau von Eiweißkörpern. Den Hauptanteil macht der Harnstoff aus, der in der Leber aus 2 NH_3 und 1 CO_2 unter Abspaltung eines Moleküls Wasser aufgebaut wird. Dabei finden die Aminosäuren Ornithin und Citrullin Verwendung, deren Wirkung am besten als eine Katalyse der Harnstoffbildung beschrieben wird. Die Bildung des Harnstoffs im einzelnen zeigen die nachstehenden Formeln.

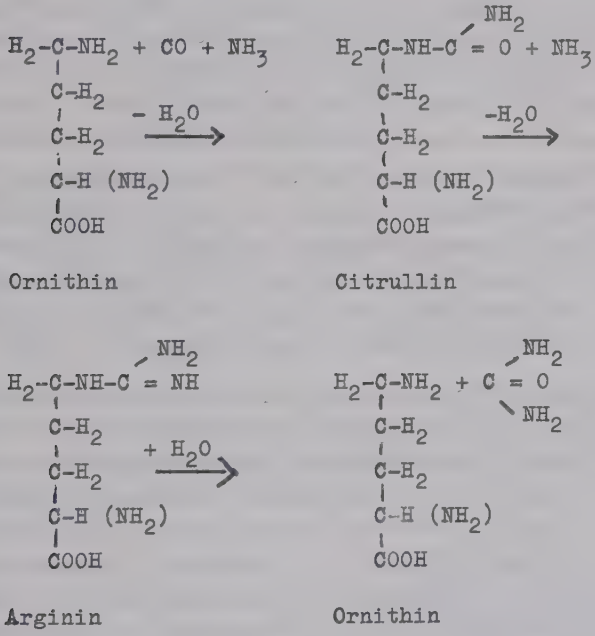

Abbildung 5
Schema der Harnstoffbildung in der Leber unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung von Ornithin, Citrullin und Arginin. (E. Lehnhartz "Chemische Physiologie" Springerverlag, 10. Auflage 1952)

Nach der Größe ihres Anteils geordnet folgen innerhalb der übrigen Reststickstofffraktionen wie beim Erwachsenen die Harnsäure, die Hippursäure, das Kreatin und das Kreatinin, sowie der Ammoniak und die freien Aminosäuren. Zwei Faktoren verhindern trotz der beschriebenen Unreife der Neugeborenenniere eine stärkere Überschwemmung des Neugeborenenorganismus mit den Endprodukten des Eiweißstoffwechsels: einmal die enorme Wachstumspotenz Neugeborener und zum anderen damit in Zusammenhang die geringe Beteiligung der eigenen Eiweißkörper am Betriebsstoffwechsel.

Neugeborene Kinder haben im Vergleich zu Erwachsenen einen ungewöhnlich niedrigen Eiweißkatabolismus. Bei noch nicht ernährten Neugeborenen sind körpereigene Eiweißsubstanzen mit weniger als 4% am Gesamtumsatz beteiligt. Der vollkommen hungernde Erwachsene bezieht dagegen rund 17 - 18% der Energie aus der Verbrennung eigener Eiweißkörper. Durch den geringen Verbrauch an Proteinen im Betriebsstoffwechsel werden beim hungernden Neugeborenen nicht mehr als 80 mg Reststickstoff pro Kilogramm an einem Tag gebildet. Das macht ungefähr eine Menge von 245 mg pro Liter Körperflüssigkeit und - völlige Untätigkeit der Nieren vorausgesetzt - einen täglichen Reststickstoffzuwachs im Blute von 24,5 mg%.

Der Produktion entspricht beim gesunden, noch nicht ernährten Neugeborenen eine annähernd große Ausscheidung. Die obere Grenze seiner Nierenclearance liegt nach der Geburt bei 0,3 ml pro Liter Blut und pro Minute. Innerhalb eines Tages werden also bis zu 0,3 x 60 x 24 = 432 ml Urin ausgeschieden. Wieviel Reststickstoff durch die Nieren bei gleichbleibender Clearance täglich eliminiert wird, richtet sich nach seiner Konzentration im Serum. Je mehr Endprodukte aus dem Eiweißstoffwechsel anfallen, desto größer wird ihre glomeruläre Filtrationsrate. Da der Glomerulusharn als eiweißfreies Ultrafiltrat des Serums angesehen werden kann, ist die Reststickstoffkonzentration im Glomerulusharn so groß wie die im Serum. Der Reststickstoff unterliegt bei der Passage der ver-

schiedenen Tubulusabschnitte keinen weiteren Einflüssen.

Zur Berechnung der täglichen N-ausscheidung (Y) multiplizieren wir die Serumkonzentration ($\frac{x}{100}$) mit der Tagesmenge in ml.

$$Y = \frac{x}{100} \times 432$$

Nach dieser Gleichung besteht bei durstenden Neugeborenen ein Gleichgewicht zwischen Rest-N-produkten und -ausscheidung, wenn das Produkt aus der Reststickstoffkonzentration im Serum und der Tagesurinmenge 245 beträgt. Dieser Wert setzt eine Serumkonzentration von 57 mg% Reststickstoff voraus. Liegt die Konzentration bei nicht ernährten Neugeborenen unter 57 mg%, muß der Reststickstoff im Blute weiter ansteigen. Liegt dagegen die Konzentration oberhalb der Grenze von 57 mg%, fällt der Wert bei unveränderter Clearance und gleicher Produktion langsam ab.

Besondere Bedingungen gelten für das Neugeborene, das bereits Nahrung erhielt. Ihm werden mit der Nahrung relativ große Mengen von Eiweiß zugeführt. Dadurch ist es einer zusätzlichen Belastung ausgestzt. Die Endprodukte des Eiweißstoffwechsels fallen vermehrt an. Die Mehrzahl der Aminosäuren und ihrer Verbindungen wird jedoch auf Grund der lebhaften Wachstumsprozesse im Baustoffwechsel benötigt und entgeht so der Verbrennung. Untersuchungen ergaben, daß bei optimaler Ernährung bezüglich des Eiweißgehaltes bis zu 90% des zugeführten Stickstoffs retiniert werden. Damit wird die Frage nach der Bedeutung der Art der Ernährung für die Höhe des Reststickstoffspiegels im Blute Neugeborener wichtig. McCance und Widdowson[17] prüften die Wirkung von Saumilch, Kuhmilch, Glukoselösung und Wasser auf den Reststickstoffgehalt im Blute neugeborener Ferkel. Bei Ernährung mit Saumilch und Kuhmilch war der Reststickstoff ein wenig erhöht. Bei Ernährung mit reiner Glukoselösung fiel er stark ab. Er sank nicht ganz so tief bei der Gabe von Wasser und stieg beim Hungern und Dursten erwartungsgemäß stark an. Die mit

Saumilch und Kuhmilch ernährten Tiere nahmen schon am ersten Lebenstag an Gewicht zu. Auch das Gewicht ihrer inneren Organe stieg an, woraus McCance und Widdowson auf eine beschleunigte Reifung schlossen. Ganz besonders gilt das für die Nieren. Es hat sich bei den Untersuchungen gezeigt, daß die eiweißreich ernährten Tiere eine sicher verbesserte Harnstoffclearance aufwiesen. Am günstigsten wirkte sich arteigene Milch aus. Die mit Glukoselösung und Wasser gefütterten Ferkel hielten nahezu ihr Gewicht, während die hungernden und durstenden Tiere stark an Gewicht abnahmen. Es besteht keine Veranlassung, bei menschlichen Neugeborenen ein grundsätzlich anderes Verhalten anzunehmen.

Die Ausfuhr des Reststickstoffs besorgen die Nieren. Bei gesunden Neugeborenen reicht ihre Funktion zur Ausscheidung des verhältnismäßig niedrigen Anfalls von Stoffwechselschlakken aus. Erst mit dem unter pathologischen Bedingungen gesteigerten Reststickstoffangebot wird die Niere nicht mehr fertig. Die Reststickstofferhöhung kann dadurch ganz erheblich werden. Besonders geburtsgeschädigte Kinder weisen einen enorm hohen Reststickstoffspiegel in ihrem Blute auf. Crump und Mitarbeiter[3] berichten über den Anstieg der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels bei Flüssigkeits- und Nahrungskarenz. Sie beobachteten eine weitere Zunahme durch Sauerstoffgabe. McCance macht darauf aufmerksam, daß auch durch unphysiologische Anstrengungen und in der Agonie der Reststickstoff bis auf das dreifache der Norm ansteigen kann. Auf diese Weise kommen nach seiner Meinung manche extremen Werte zustande.

Unsere Bemühungen zielten darauf hin, den oft beträchtlichen Reststickstoffanstieg im Blute geschädigter und mit Sauerstoff beatmeter Neugeborener hintanzuhalten oder wenigstens zu mildern.

Dazu bieten sich theoretisch zwei Möglichkeiten. Man versucht entweder die Bildung des Reststickstoffs zu bremsen oder seine Ausfuhr zu steigern. Da das Neugeborene, das noch

keine Nahrung erhielt, zur Aufrechterhaltung seines Betriebsstoffwechsels ausschließlich auf eigene Reserven an Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß zurückgreift, hat man bei ihm keinerlei Einfluß auf die Bildung der Stoffwechselendprodukte. Später kann man auf die Zufuhr von stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteilen nicht verzichten. Es bleibt also nur die Möglichkeit, die Ausscheidung zu forcieren. Der Pitressinversuch Hellers zeigt die Nutzlosigkeit der Substitution antidiuretischer Hormone. Der einzig erfolgversprechende Weg, günstig auf den Reststickstoffspiegel einzuwirken, ist der, das Angebot an Flüssigkeit zu steigern. McCance und Widdowson kamen bei ihren Untersuchungen an neugeborenen Ferkeln durch verschiedene Studien zu folgendem Ergebnis.

Durch heraufgesetztes Flüssigkeitsangebot erreicht man eine verstärkte Durchströmung der Nieren. Die Folge davon ist, daß der Filtrationsdruck in den Glomerula zunimmt. Die Menge des glomerulären Primärfiltrates wächst an, und die gesamte Ausscheidung steigt. Die Art der verabreichten Flüssigkeit ist nicht gleichgültig. Die augenfälligste Verbesserung der Ausscheidung erhält man durch arteigene Milch. Es folgt in der Wirksamkeit artfremde Milch vor Glukoselösung und Wasser. Da aber, wie früher schon erwähnt, Milchen als eiweißreiche Nahrungsmittel durch Verbrennung der in ihnen enthaltenen Eiweißkörper einen vermehrten Anfall von Reststickstoff mit sich bringen, haben Glukoselösung und Wasser den eindeutig besten Effekt auf die Senkung des Reststickstoffspiegels im Blute.

Ein von uns untersuchter Fall, den wir bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigten, erfordert eine besondere Besprechung, da sich von ihm ein spezieller pathogenetischer Mechanismus für die Erhöhung des Reststickstoffs ableiten läßt. Das Kind wurde durch Sektio entbunden und kam kurze Zeit nach der Geburt in die Kinderklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf. Am ersten Lebens-

tag bekam es keine Nahrung, es erhielt auch keine Flüssigkeit. Vom zweiten Lebenstag an wurde es mit Frauenmilch ernährt. Schon am Tage nach der Geburt tastete man mehrere, etwa pfenniggroße, runde, mit der Umgebung verwachsene Skleroseherde im Unterhautfettgewebe. Die Haut über den Verdichtungen war lividrot verfärbt. Die erkrankten Gewebspartien waren vornehmlich am Rücken lokalisiert. Wir stellten deswegen die Diagnose einer Adiponekrose. An insgesamt sieben Tagen bestimmten wir den Reststickstoff aus dem Kapillarblut. Am dritten Tag nach der Geburt erreichte er mit 144,9 mg% sein Maximum. Während der nächsten Tage fiel der Wert nur langsam ab. Am 10.Lebenstag war er immer noch erhöht, und erst am 16. Tag nach der Geburt hatte er sich normalisiert. Wir kontrollierten außer dem Reststickstoff gleichzeitig das Körpergewicht des kranken Kindes (S. Tab. VIII).

	Reststickstoff (mg%)	Gewicht (g)
1. Tag	57,6	3830
2. Tag	102,04	3780
3. Tag	144,9	3680
5. Tag	123,8	3600
7. Tag	116,8	3650
10. Tag	49,4	3700
16. Tag	35,9	3980

Tabelle VIII
Reststickstoff und Körpergewicht an den ersten Lebenstagen bei einem Kind mit Adiponekrose. Maximum der Reststickstofferhöhung am dritten Lebenstag.

Über einen ähnlichen Fall berichten Campbell und Dales[2]. Sie beobachteten einige Tage lang ein Neugeborenes mit Sklerem. Das Kind kam in eine hochgradige Urämie und ging an dieser am neunten Lebenstag zugrunde. Bei der Obduktion fand man weder im makroskopischen Präparat noch im histologischen Bild irgendwelche Mißbildungen der Nieren. Die Tubu-

lusepithelien zeigten lediglich regressive, zum Teil sogar reversible Veränderungen. Sie waren stellenweise trüb geschwollen und vakuolig degeneriert.

Für die Pathogenese dieser Form der Urämie kommen zwei Ursachen in Betracht. Entweder liegt eine anatomisch nicht faßbare Funktionsstörung der Nieren vor, oder besondere extrarenale Faktoren verursachen die Überschwemmung des kindlichen Körpers mit Reststickstoff.

Eine extrarenale Azotämie ist im Kindesalter nichts Ungewöhnliches. Der Grund dafür ist meist eine erhebliche Exsikkose, die durch Erbrechen oder Durchfall ausgelöst sein kann. Auf Grund der allgemeinen Austrocknung leidet die Nierendurchströmung, und die Ausscheidung wird mangelhaft. Außerdem führt das Erbrechen zu erheblichem Chloridverlust. Das verlorene Chlorid wird zur Wahrung der Isotonie des Blutes durch den Reststickstoff ersetzt (sog. hypochlorämische Azotämie oder azotemie par manque de sel, Leon Blum).

Läge in den beschriebenen Fällen nur eine Funktionsstörung der Nieren vor, würde man erwarten, daß kein normaler Urin nach Menge und Zusammensetzung ausgeschieden worden sei. Das geschah jedoch bei beiden Kindern. Auch würde der Reststickstoff nicht innerhalb dreier Tage einmal auf 144,9, das andere Mal sogar auf 780 mg% angestiegen sein. Nach der bereits erwähnten, von McCance publizierten Untersuchung nimmt der Reststickstoff bei völliger Untätigkeit der Nieren pro Tag nicht mehr als 25 mg% zu. Ein extrarenaler Faktor muß bei diesen Kindern die Entstehung der Azotämie verursachen oder begünstigen. Es erscheint das Naheliegendste, ihn in der Grundkrankheit zu sehen. In den krankhaft veränderten Gewebspartien kommt es zu Nekrosen und zum Abbau. Bei Zerfall des Gewebes werden proteinreiche Zellbestandteile zerlegt und verbrannt. Hinzu kommt, daß die mit der Nahrung zugeführten Proteine und ihre Spaltprodukte zu einem geringeren Teil als gewöhnlich zum Aufbau Verwendung finden; denn in den erkrank-

ten Bezirken sind die Aufbauprozesse vom Umfang der Schädigung abhängig mehr oder weniger vermindert. Die überflüssigen Aminosäuren werden verbrannt, und die Verbrennungsrücksstände reichern sich im Blute an. Beim Zerfall von Kernmaterial wird außerdem in größeren Mengen Harnsäure gebildet. Damit sind alle Reststickstofffraktionen im Blute erhöht. Wie die histologischen Untersuchungen zeigen, nehmen zusätzlich die Nieren Schaden. Die Tubulusepithelien sind degenerativ verändert und in ihrer Funktion eingeschränkt.

Therapie der Rest-N-erhöhungen bei Neugeborenen

Eine Senkung des Reststickstoffs im Blute reifer, gesunder Neugeborener erscheint uns nicht indiziert und ohne wesentlichen Effekt. Sie wird aber oft notwendig bei geburtsgeschädigten und mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen. Ihre Bedeutung wächst mit dem Ausmaß der Schädigung und der Dauer der Sauerstoffeinwirkung, die der Reststickstofferhöhung im Blute parallel gehen. Unter dem pathogenetischen Faktoren, die den Reststickstoffanstieg verursachen, steht die Ausscheidungsinsuffienz der Nieren für Stoffwechselschlacken und Salze an erster Stelle. Die geringe N-ausscheidung und die eingeschränkte Salidiurese sind die Folge eines mangelhaften Konzentrationsvermögens. Beim Vergleich der Osmolarität des Urins durstender Neugeborener und durstender Erwachsener findet man bei Neugeborenen lediglich ein Drittel bis ein Viertel der Erwachsenenwerte[29]. Das bedeutet, daß Neugeborene zur Ausscheidung der gleichen Salzmenge drei- bis viermal soviel Flüssigkeit benötigen wie Erwachsene.

Anders verhält es sich mit der Wasserdiurese. Die minimale osmotische Konzentration des Urins beträgt bei Neugeborenen wie bei heranwachsenden Kindern 50 mosm/l. Eine Beeinträchtigung erfährt die Wasserausscheidung bei Neugeborenen vornehmlich durch die schlechtere Nierendurchblutung und die herabgesetzte glomeruläre Filtrationsgröße. Zusatzwasser bei sonst ausreichender Hydrierung wird von Neugeborenen am ersten Lebenstag in 3 Stunden zu 10%, am 3.Lebenstag bereits

zu 35%, am 7.Tag zu 50% und am 14.Tag nach der Geburt zu 100% ausgeschieden. Mit dem Zusatzwasser werden entsprechende Mengen Salze und Stoffwechselschlaken durch die Nieren eliminiert. Ihre Ausscheidung ist zur Aufrechterhaltung der normalen Blutosmolarität notwendig. Die durch ihre Anreicherung im Blute hervorgerufene Hyperosmolarität führt nach Linneweh[12] ohne Zweifel zur Retardierung der körperlichen und geistigen Entwicklung.

Wir gaben deshalb zur Behandlung der Urämie bei geburtsgeschädigten, mit Sauerstoff beatmeten Neugeborenen zusätzlich zu der normalen Trinkmenge an den ersten drei Lebenstagen hypotone Flüssigkeit in Form ungesüßten Tees. Dadurch erreich-ten wir einen signifikanten Abfall des Reststickstoffs am zweiten und dritten Lebenstag.

Die Behandlung der Azotämie mit anabolen Steroiden, durch die der Eiweißabbau vermindert und der -aufbau gefördert wird, bietet eine weitere Möglichkeit der wirksamen Beeinflussung. Erfahrungen hierüber liegen in England vor, wo chronische Reststickstofferhöhungen mit Testovironderivaten erfolgreich behandelt werden (zitiert nach Moeschlin). Mit einer Gabe von 5 mg pro Tag erzielt man N-retentionen bis zu 2 g. Der Elektrolythaushalt bleibt unbeeinträchtigt.

Die Anwendung von Pitressin und Salidiuretika, die bei der Behandlung des hypophysär-hypothalamischen und des nephrogenen Diabetes insipidus des Erwachsenen zum Einsatz kommen, dürfte bei Neugeborenen nicht den gewünschten Erfolg zeigen. Heller konnte nachweisen, daß die distalen Tubulusepithelien der Neugeborenenniere auf Pitressin nicht nennenswert ansprechen. Unter den Salidiuretika ist beim renalen Diabetes insipidus nur Esidrix voll wirksam, da es am proximalen Tubulusabschnitt die Rückresorption von Natrium hemmt. Die Therapie mit Esidrix führt schon beim Erwachsenen zu Erhöhungen des Reststickstoffs, der bei brüsker Natriumdiurese zur Wahrung der Isotonie des Blutes retiniert wird oder auch infolge the-

rapiebedingten Blutdruckabfalls bei herabgesetzter glomerulärer Filtration nicht ausreichend ausgeschieden wird. Wir kamen so zu dem Schluß, daß die beste Behandlung der Urämie Neugeborener durch die Gabe hypotoner Lösung zu erzielen ist.

Dieses bestätigt auch die klinische Erfahrung, daß die Zufuhr von Flüssigkeit durch Infusion, Darminstillation[19] oder Erhöhung der Luftfeuchtigkeit beispielsweise im Inkubator[9], sich bei der Aufzucht von Neugeborenen oft außerordentlich günstig auswirkt.

Zusammenfassung der Befunde

Der Reststickstoff im Blute Neugeborener ist in den ersten Lebenstagen erhöht. Das Maximum der Erhöhung liegt bei gesunden Kindern am zweiten Lebenstag und beträgt ungefähr 40 mg%. Bei Frühgeborenen, aber auch bei besonders disponierten reifen Neugeborenen kann der Reststickstoff auf zum Teil extreme Werte ansteigen, die sich einige Tage auf einem Niveau halten und anschließend nur langsam wieder zur Norm absinken. Bei diesen Kindern ist der Anfall der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels im Blute vermehrt. Die insuffiziente Neugeborenenniere ist nicht in der Lage, den vermehrten Anfall zu bewältigen, wenn nicht genügend Wasser dafür verfügbar ist.

Wir prüften, wie hoch im Durchschnitt der Reststickstoff im Blute kranker und mit Sauerstoff beatmeter Neugeborener ansteigt und wieweit er durch Flüssigkeitsgabe beeinflußbar ist. Sechszehn geburtsgeschädigte Neugeborene bekamen am ersten Lebenstag 60, am zweiten und dritten neben der normalen Nahrung je 40 ccm ungesüßten Tee. Dreizehn geburtsgeschädigte Neugeborene erhielten keine zusätzliche Flüssigkeit. Beim Vergleich der beiden untersuchten Reihen mit Hilfe der üblichen statistischen Methoden stellten wir fest, daß die durchschnittlichen Werte des Reststickstoffs in der Gruppe der Kinder, die Sauerstoff erhielten und Flüssigkeit in Form ungesüßten Tees bekamen, am 2. und 3. Lebenstag signifikant unter den Mittelwerten der Gruppe von Kindern lag, die mit Sauerstoff beatmet, x aber keine Flüssigkeit erhielt.

Das Ergebnis entspricht der Erwartung, daß auch bei menschlichen Neugeborenen die Ausscheidung über die Nieren durch Flüssigkeitsgabe ansteigt.

Bei den Kindern, die wegen einer Blutgruppeninkompatibilität eine Austauschtransfusion erhielten, unterscheiden sich die

x wurden

gefundenen Reststickstoffwerte nicht von denen gesunder Neugeborener

Die von uns bestimmten Mittelwerte bei Frühgeborenen stimmen mit den von Joppich und Wolf angegebenen Durchschnittswerten überein.

Eine Behandlung erfordert die starke Erhöhung des Reststickstoffs im Blute geburtsgeschädigter und mit Sauerstoff beatmeter Kinder. Durch Gabe zusätzlicher Flüssigkeit kann der erhöhte Reststickstoffspiegel erheblich gesenkt werden.

Literaturverzeichnis

1. Balint und Stransky:

Reststickstoffstudien an Neugeborenen, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage des Harnsäureinfarktes
Jahrb. Kinderheilk. 93, 210 (1920)

2. Campbell and Dales:

An unusual case of neonatal uraemia
Arch. Dis. Childh. 27, 580 (1952)

3. Crump and alien.:

Oxygen therapie in the newborn premature infant
J. Pediat. 47, 442 (1955)

4. Heller, H.:

The metabolism and fate of neurohypophysial principles, in The Neurohypophysis, ed. by H. Heller 1956

5. Heller, H.:

The hormonal control of water and salt-electrolyte metabilism with special reference to higher vertebrates
Memoires Soc. Endocrinol. 5, 25 (1955)

6. Hosemann:

Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen
Verlag G. Thieme 1949

7. Hungerland:

Klinik des Flüssigkeitshaushaltes beim Säugling
Vortrag 56. Tagg. Deutsch. Ges. Kindernheilk. Düsseldorf 1957

8. Joppich:

Über die Erhaltung des kindlichen Lebens nach der Geburt
Arch. Gyn. 21, 189 (1957)

9. Joppich und Wolf:

Reststickstofferhöhungen im Blute von Frühgeborenen in den dersten Lebenstagen
Klin. Wochenschr. 13, 616 (1958)

10. Jonsson:

Lower nephron nephrosis in asphyxia neonatorum
Acta paediat. 40, 401 (1951)

11. Lehnhartz:

Chemische Physiologie
Springerverlag 1952, 10. Auflage

12. Linneweh:

Familiärer renaler Diabetes insipidus
Klin. Wochenschr. 35, 321 (1957)

13. Lucas:

Blood studies in the newborn
Arch. Pediat. 38, 393 (1925)

14. McCance and Widdowson:

Blood urea in the first nine days of life
Lancet I 252, 787 (1947)

15. McCance and Strangeways:

Proteinkatabolism and oxygen consumption during starvation in infants, young adults and old men
Brit. J. Nutr. 8, 21 (1954)

16. McCance and Widdowson:

Proteinkatabolism and renal function in the first two days of life of premature infants and multiple births
Arch. Dis. Childh. 30 (1955)

17. McCance and Widdowson:

Metabolism, growth and renal function of piglets in the first days of life
J. Physiol. 133, 373 (1956)

18.) Melichar, Benešova:

Zbytkový dusik u zemřelých neztalých dětí (Reststickstoff bei toten frühgeborenen Kindern)
Cas. Lek. cesk. 777 (1957)

19. Mikulcz Radecki v.:

Geburtshilfe des praktischen Arztes
4. Auflage 630

20. Rappaport and Eichhorn:

Rapid titrmetric Micromethod für the determination of nonprotein nitrogen
J. lab. clin. Med. 32, 1034 (1947)

21. Rodeck:

Neurosekretion und Wasserhaushalt bei Neugeborenen und Säuglingen
Beiheft zum Arch. Kinderheilk. 36, 1958

22. Reubi:

In "Diurese und Diuretica"
Ein internationales Symposion, Herrenchiemsee 17. - 20. Juni 1959

23. Sarre:

Nierenkrankheiten. Physiologie, Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Klinik und Therapie
2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959

24. Schlutz and Pettibone:

Quantitative determination of nonprotein nitrogen in the blood of the newborn
Amer. J. Dis. Childhood. 10, 206 (1915)

25. Sedgwick and Ziegler:

The nitrogenous and sugar content of the blood of the newborn
Amer. J. Dis. Childh. 19, 429 (1920)

26. Sherman, Pucher and alien.:

Blood chemistry of the newborn in health and inanation fever
Amer. J. Dis. Childh. 30, 496 (1925)

27. Smith:

The Kidney structure and function in health and diseases
New York, Oxford University Press 1951

28. Snelling:

Disturbed kidney function in newborn infant associated with dicreased calcium : phosphorus ration
J. Pediat 22, 559 (1943)

29. Vesterdal:

In Linneweh "Die physiologische Entwicklung des Kindes"
Springerverlag 1959

Herrn Professor Schäfer
bin ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Bereitstellung der notwendigen technischen Hilfsmittel zur Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dozent Dr. Grüttner, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, für seine Mühewaltung und seine liebenswürdige Unterstützung herzlich bedanken.

Felix Bläker

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 30. März 1935 als Sohn des Bürgermeisters Engelbert Bläker und seiner Frau Wilhelmine, geb. Nühlen, in der westfälischen Kreisstadt Borken geboren.
Dort ging ich vom Oktober 1941 bis zum Juli 1946 mit fast einjähriger Unterbrechung durch die Wirren der letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsmonate zur Volksschule. Anschließend besuchte ich bis zum Abitur im März 1955 das altsprachliche Gymnasium in Borken. Gleich nach dem Abitur begann ich mein Medizinstudium. Bis zum Physikum, das ich im Juli 1957 bestand, war ich an der Universität Münster immatrikuliert. Die ersten klinischen Semester studierte ich in Innsbruck. 1958 wechselte ich von dort an die Universität Hamburg. Im Herbst des vergangenen Jahres legte ich vor der Prüfungskommission der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg mein Staatsexamen ab. Seit Januar dieses Jahres bin ich als Medizinalassistent tätig.

Im Februar 1959 übergab mir Professor Schäfer das Thema der Promotionsarbeit. Nach den notwendigen Vorbereitungen begann ich im April des gleichen Jahres mit dem experimentellen Teil. Leider war ich gezwungen, die Arbeit wegen einer Erkrankung und später wegen des Examens jeweils für mehrere Monate zu unterbrechen. Anfang dieses Jahres nahm ich die Untersuchungen wieder auf. Nach ihrer Beendigung wertete ich die Ergebnisse aus.

Hamburg, September 1961